

Customer No. 22,852  
Attorney Docket No. 22,852-0034

## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of: )  
 )  
 Tadashi MUKAI et al. )  
 ) Group Art Unit: 1645  
 Serial No.: 10/089,442 )  
 ) Examiner: Not Yet Assigned  
 Filed: March 29, 2002 )  
 )  
 For: COATED PREPARATION )  
 SOLUBLE IN THE LOWER )  
 DIGESTIVE TRACT )

National Phase of PCT Application No. PCT/JP00/06496, filed September 22, 2000

**Assistant Commissioner for Patents**  
**Washington, DC 20231**

**BOX: PCT**

Sir:

**REQUEST FOR ACKNOWLEDGEMENT OF RECEIPT OF PRIORITY DOCUMENT**

Applicants are in receipt of a Notice of Acceptance of Application under 35 U.S.C. 371 dated June 21, 2002, for the above application. It has customarily been the practice of the PCT branch to acknowledge the priority document when submitted by the applicant or the International Bureau (IB) to the U.S. Patent and Trademark Office (USPTO). However, the items listed on the Notice of Acceptance as having been received by the USPTO do not include the Priority Document.

Applicant is in receipt of Form PCT/IB/304 for this application (PCT/JP00/06496) which indicates that the priority documents for this case (Japanese Patent Application Nos. 279147/1999 and 2000-76276, filed September 30, 1999, and March 17, 2000, respectively, were submitted or transmitted to the IB.

FINNEGAN  
 HENDERSON  
 FARABOW  
 GARRETT &  
 DUNNER LLP

1300 I Street, NW  
 Washington, DC 20005  
 202.408.4000  
 Fax 202.408.4400  
 www.finnegan.com

THIS PAGE BLANK (USPTO)

DOCUMENT PROCESSING  
BRANCH  
AUG 19 2002


A copy of this Notification Concerning Submission or Transmittal of Priority Document form is enclosed.

It is respectfully requested that the USPTO acknowledge receipt of the priority documents for this patent application or advise applicant if a certified copy of either or both of the priority documents must be filed to perfect the claim for priority in this national phase application.

Respectfully submitted,

FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW,  
GARRETT & DUNNER, L.L.P.

Dated: AUG 16 2002

By:   
Ernest F. Chapman  
Reg. No. 25,961

Enclosures  
EFC/FPD/pan

FINNEGAN  
HENDERSON  
FARABOW  
GARRETT &  
DUNNER LLP

1300 I Street, NW  
Washington, DC 20005  
202.408.4000  
Fax 202.408.4400  
www.finnegan.com

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AOYAMA, Tamotsu  
Aoyama & Partners  
IMP Building  
3-7, Shiromi 1-chome, Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 540-0001  
JAPON

12.12.11

TECH CENTER 1600/2900

AUG 21 2002

RECEIVED

Date of mailing (day/month/year) 20 November 2000 (20.11.00)	
Applicant's or agent's file reference 662145	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/06496	International filing date (day/month/year) 22 September 2000 (22.09.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 30 September 1999 (30.09.99)
Applicant OTSUKA PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
30 Sept 1999 (30.09.99)	11/279147	JP	15 Nove 2000 (15.11.00)
17 Marc 2000 (17.03.00)	2000/76276	JP	15 Nove 2000 (15.11.00)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

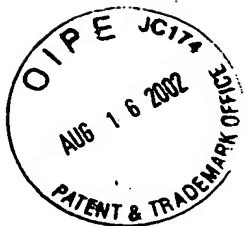
S. Mandallaz

Telephone No. (41-22) 338.83.38

Form PCT/IB/304 (July 1998)

003670158

外国方式



REC'D 15 NOV 2000

PCT/JP00/06496

WIPO PCT

日本国特許庁

22.09.00

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

5P00/06496

50

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月30日

出願番号

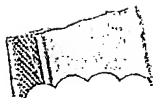
Application Number:

平成11年特許願第279147号

出願人

Applicant(s):

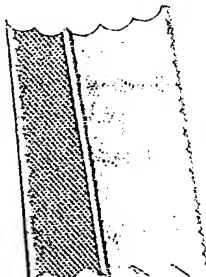
大塚製薬株式会社



**PRIORITY  
DOCUMENT**

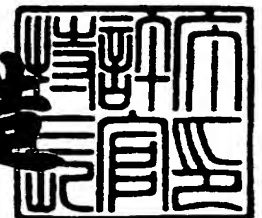
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月27日



特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3087638

【書類名】 特許願

【整理番号】 167815

【提出日】 平成11年 9月30日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/47

A61K 9/10

A61K 9/14

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町黒崎字磯崎 8 8 番地

【氏名】 向井 正志

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市津田本町 3 丁目 1 - 3 1

【氏名】 友平 裕三

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市大塚町松字笠籠谷 3 2 - 3 2

【氏名】 戸田 正文

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市北沖洲 4 丁目 1 0 - 4 1

【氏名】 山田 圭吾

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市北常三島町 3 - 9 - 3

【氏名】 岡 慶一

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市申洲町 3 - 1 9 - 1 里見第二ビル 6 0 3

【氏名】 小宮 正昭

【特許出願人】

【識別番号】 000206956

【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地

【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社



【代理人】

【識別番号】 100062144

【弁理士】

【氏名又は名称】 青山 葆

【選任した代理人】

【識別番号】 100068526

【弁理士】

【氏名又は名称】 田村 恭生

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9708449

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 シロスタゾール製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 シロスタゾールの微粉末を有効成分として含有することを特徴とするシロスタゾール製剤。

【請求項 2】 消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有することを特徴とする請求項 1 に記載のシロスタゾール製剤。

【請求項 3】 シロスタゾール含有製剤に分散安定剤を添加してシロスタゾールの微粉末の分散性を改善することを特徴とする請求項 2 に記載のシロスタゾール製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗血栓剤、脳循環改善剤等として市販されているシロスタゾールの吸収性の改善された製剤、詳しくはシロスタゾールの微粉末を有効成分としてなる生体吸収性、特に消化管下部での吸収性を改善した製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

シロスタゾール（6-[4-(1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボスチリルの一般名）は、高い血小板凝集抑制作用を示すほか、ホスホジエステラーゼ阻害作用、抗潰瘍作用、降圧作用、消炎作用などを有することから、抗血栓剤、脳循環改善剤、消炎剤、抗潰瘍剤、降圧剤、抗喘息剤、さらにホスホジエステラーゼ阻害剤として広く用いられている。そのシロスタゾールは、通常、これに賦形剤その他の成分を加えて打錠した錠剤の形態で使用され、経口投与される。しかしながら、錠剤を経口投与した場合には生体内で速やかに崩壊するため短時間に大量のシロスタゾールが生体内に放出され、高い血中濃度をもたらす、その結果、頭痛、頭重感、疼痛などの副作用を引き起こす危険があった。それを防ぐには低用量の錠剤を複数回に分けて投与するなどの方策が考えられるが、できるだけ投与の煩雑さを避けるには

1 回投与で長時間緩和な吸収が持続されるタイプの製剤とすることが理想的である。また、難溶性薬物を徐放性製剤とすることにより薬物の血中濃度を長時間維持することが図られるが、シロスタゾールを経口投与した場合、消化管上部において吸収され、消化管下部での吸収率は総じて低いため、1 回の投与では、その吸収の維持時間にも限度がある。したがって、消化管下部での吸収が改善されれば、シロスタゾールの血中濃度をより長時間維持することが可能となる。

## 【 0 0 0 3 】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、シロスタゾールの吸収を改善した新規な製剤を提供することにある。

シロスタゾールを小腸から消化管下部の大腸にわたって広域で吸収を図ることができれば、1 回の経口投与で長時間にわたってシロスタゾールが吸収されるため、持続的に所望の薬効を奏する血中濃度が得られるとともに前記の頭痛等の好ましくない副作用も抑えることが可能となるものと考えられる。

## 【 0 0 0 4 】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、シロスタゾールの消化管下部での吸収を促進しうる製剤を得るべく種々検討を重ねた。その結果、活性成分のシロスタゾールを微粉末とすることにより吸収が改善されることを見出し、さらには微粉末の分散性を改善することにより吸収性が著しく改善されることを見出した。より具体的には分散安定剤を添加して、シロスタゾール微粉末の分散性を改善することにより、シロスタゾール原末単独や、シロスタゾール原末と分散安定剤を単に混合した場合に比べて、消化管下部からの吸収が著しく改善されることを見出し、本発明を完成した。

## 【 0 0 0 5 】

## 【発明の実施の形態】

本発明のシロスタゾール吸収改善製剤は、有効成分のシロスタゾールを微粉末とすることにより、さらに好ましくはさらに分散安定剤を配合してシロスタゾール微粉末の分散性を改善することにより所望の吸収性の改良された製剤が得られる。シロスタゾール微粉末の分散性を改善するには、例えば、シロスタゾールと

分散安定剤の混合微粉碎、あるいはシロスタゾール微粉末と分散安定剤の湿式造粒、あるいはシロスタゾール微粉末を分散安定剤溶液に分散し、常法により噴霧乾燥または凍結乾燥し、細粒、顆粒またはこれらを圧縮成型した錠剤の形態で製剤化される。本発明のシロスタゾール製剤には、下記の様相が含まれる。

(1) シロスタゾールの微粉末を有効成分として含有することを特徴とするシロスタゾール製剤。

(2) 消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有することを特徴とする(1)に記載のシロスタゾール製剤。

(3) 常法によりシロスタゾールの微粉末の分散性を改善することを特徴とする(2)に記載のシロスタゾール製剤。

(4) 分散安定剤を配合することを特徴とする(3)に記載のシロスタゾール製剤。

(5) 分散安定剤として界面活性剤を配合することを特徴とする(4)に記載のシロスタゾール製剤。

(6) 微粉末が約  $10\ \mu\text{m}$  以下の平均粒子径を有する粉末であることを特徴とする(2)に記載のシロスタゾール製剤。

(7) 乾式粉碎することによりシロスタゾールの微粉末を得ることを特徴とする(6)に記載のシロスタゾール製剤。

(8) 常法によりシロスタゾールの微粉末の分散性を改善することを特徴とする(7)に記載のシロスタゾール製剤。

(9) 微粉末が約  $5\ \mu\text{m}$  以下の平均粒子径を有する粉末であることを特徴とする(8)に記載のシロスタゾール製剤。

(10) ジェットミル粉碎することによりシロスタゾールの微粉末を得ることを特徴とする(7)に記載のシロスタゾール製剤。

(11) 分散安定剤を配合することを特徴とする(10)に記載のシロスタゾール製剤。

(12) 分散安定剤として界面活性剤を配合することを特徴とする(11)に記載のシロスタゾール製剤。

(13) 分散安定剤の添加方法が、シロスタゾール粉碎原末の湿式造粒時に添加

する (1 1) に記載のシロスタゾール製剤。

(1 4) シロスタゾールを粉碎媒体とともに湿式粉碎することにより粒子径を平均  $1 \mu\text{m}$  以下にまで粉碎して得られる超微粒子のシロスタゾールを含有することを特徴とする (2) に記載のシロスタゾール製剤。

(1 5) シロスタゾールの湿式粉碎に際して分散安定剤を配合することを特徴とする (1 4) に記載のシロスタゾール製剤。

(1 6) 細粒、顆粒、散剤、錠剤またはカプセル剤の形態である (1) から (1 5) のいずれかに記載のシロスタゾール製剤。

(1 7) 界面活性剤がアルキル硫酸塩である (5) または (1 2) に記載のシロスタゾール製剤。

(1 8) 界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムである (1 7) に記載のシロスタゾール製剤。

(1 9) シロスタゾールの微粉末を有効成分として含有することを特徴とする消化管下部におけるシロスタゾールの吸収性改善方法。

(2 0) 有効成分シロスタゾールに界面活性剤を添加してシロスタゾール微粉末の分散性を改善することを特徴とする消化管下部におけるシロスタゾールの吸収性改善方法。

(2 1) 界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムである (2 0) に記載のシロスタゾールの吸収性改善方法。

(2 2) (1) から (1 8) のいずれかに記載のシロスタゾール製剤を含有する徐放性製剤。

(2 3) 消化管下部においてもシロスタゾールの放出能を有することを特徴とする (2 2) に記載の徐放性製剤。

(2 4) シロスタゾール製剤を徐放性基剤でコーティングすることを特徴とする (2 3) に記載の徐放性製剤。

(2 5) 徐放性のシロスタゾールを含む被膜および、被膜部よりも溶出性の速い徐放性のシロスタゾールを含む核を有する、有核錠剤であることを特徴とする (2 3) に記載の徐放性製剤。

(2 6) 徐放性のシロスタゾールを含む核顆粒を腸溶性基剤で被覆し、更にシロ

スタゾールを含む外層で圧縮した顆粒含有錠剤であることを特徴とする (23) に記載の徐放性製剤。

(27) 徐放性のシロスタゾールを含む小錠剤を少なくとも2個以上含む、マルチプルユニット型錠剤であることを特徴とする (23) に記載の徐放性製剤。

(28) シロスタゾール製剤と、さらに少なくとも1種以上の水により膨潤可能な物質および/または浸透圧誘発用水溶性物質を含み、これらが、水に対して透過性でありシロスタゾールおよび膨潤可能な物質および/または浸透圧誘発用水溶性物質に対して実質的に不透過性である半透過性膜によって取り囲まれていることを特徴とする (23) に記載の徐放性製剤。

(29) 徐放性製剤内部の浸透圧上昇により、徐放性製剤外部へシロスタゾールを放出するための、半透過性膜を貫通する通路を有することを特徴とする (28) に記載の徐放性製剤。

(30) シロスタゾールを含む区画は通路に直接連結し、または連結している状態にあり、膨潤可能な物質および/または浸透圧誘発用水溶性物質を含む区画は通路に連結しない、2区画は分離されたことを特徴とする (29) に記載の徐放性製剤。

#### 【0006】

本発明のシロスタゾール製剤は、シロスタゾール微粉末を通常の製剤担体と共に常法にしたがって粉末、細粒、顆粒、丸剤、錠剤、カプセル剤などの形態で製剤化して得られる。

製剤担体としては、当該分野での従来公知のものを広く使用でき、例えば、乳糖、マンニトール、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、でんぷん、炭酸カルシウム、顔料、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ケイ酸塩等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デシプリン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セラック、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、カンテン末、カルボキシメチルセルロースカルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム

、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム等の崩壊剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール、コロイド状ケイ酸、硬化油等の滑沢剤、グリセリン脂肪酸エステル、ジオクチルフタレート、ジブチルフタレート、トリアセチン、ポリソルベート 80、クエン酸トリエチル、ヒマシ油等の可塑剤等を例示できる。これらの製剤担体を適宜選択して用いることが出来る。

#### 【0007】

本発明の製剤には、有効成分のシロスタゾール微粉末にさらに分散安定剤を配合してシロスタゾール微粉末の分散吸収性、とくに消化管下部での吸収性を高めることができる。

用いられる分散安定剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸等の水溶性高分子、ラウリル硫酸ナトリウム、デカグリセリルモノラウレート等の界面活性剤などが挙げられ、好ましくは界面活性剤が挙げられる。

本発明で用いる界面活性剤としては、イオン性、非イオン性の界面活性剤、例えば、デカグリセリルモノラウレート、デカグリセリルモノミリステート等のポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンモノステアレート等のポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等のポリオキシエチレンヒマシ油および硬化ヒマシ油、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル等のショ糖脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム等のアルキル硫酸塩が挙げられ、これらの一種または二種以上組み合わせ使用することができる。

本発明で分散安定剤として用いる界面活性剤としては、アルキル硫酸塩が好ましく、更にはラウリル硫酸塩が好ましく、ラウリル硫酸ナトリウムが最も好ましい。

## 【0008】

シロスタゾールに分散安定剤を添加してシロスタゾール微粉末の分散性を改善することを特徴とするシロスタゾール製剤では、シロスタゾール1重量部に対して分散安定剤0.01～10.0重量部、好ましくは0.02～5.0重量部、更に好ましくは0.03～5重量部、さらに好ましくは0.05～5重量部、さらに好ましくは0.05～1重量部を配合し、所望により他の製剤担体0.1～9.9重量部を添加してもよい。分散安定剤の添加方法は、シロスタゾール原末の粉碎時またはシロスタゾール粉碎原末の湿式造粒時に添加したり、シロスタゾール粉碎原末を分散安定剤の溶液に分散し噴霧乾燥して添加することもできる。

例えば、前記湿式粉碎の方法で、超微粒子に粉碎されたシロスタゾールの懸濁液に、D-マンニトール、キシリトール、ソルビトール等の糖アルコール、ショ糖、乳糖等の糖類、デキストリン、デキストラン等の水溶性物質、ポリソルベイト80、ラウリル硫酸ナトリウム、シュガースエスナル等の界面活性剤を添加して溶解し、得られる溶液を常法により噴霧乾燥して乾燥粉末とすることもできる。

## 【0009】

本発明のシロスタゾール製剤は、前述したように、常法により錠剤、顆粒剤、細粒剤、または散剤等の医薬製剤とすることができる。例えば、錠剤を調製するには、シロスタゾールの微粉末を前記通常の製剤担体を用いて常法にしたがって錠剤とする。また顆粒剤または細粒剤は、上記シロスタゾールの微粉末に同様の製剤担体を添加し、高速攪拌造粒、流動層造粒、攪拌流動層造粒、遠心流動造粒、押し出し造粒などの一般的な方法で顆粒化することにより調製することができる。さらに、散剤は上記シロスタゾールの微粉末を上記賦形剤等の製剤担体と常法により混合あるいは流動層造粒、攪拌流動層造粒、押し出し造粒により調製される。

## 【0010】

本発明のシロスタゾールの微粉末による製剤においては、微粉末化したシロスタゾールに製剤担体を加えて製剤化してもよく、あるいは製剤化工程の段階で微粉末化してもよい。用いられるシロスタゾール微粉末の平均粒子径は通常約10  $\mu\text{m}$ 以下、好ましくは約7  $\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは約5  $\mu\text{m}$ 以下、場合により



さらに好ましくは約  $1\ \mu\text{m}$  以下である。シロスタゾール微粉末は各種装置を用いた通常の方法により得ることができる。その目的のためには、所望の粒子径を達成できる限り、いかなる装置を用いてもよく、例えばジェットミル、ハンマーミル、回転ボールミル、振動ボールミル、シェーカーミル、ロッドミル、チューブミル等を用いて実施することができる。また、ボールミルまたはビーズミルによるときは、乾式粉碎、湿式粉碎の何れであってもよい。好ましくはジェットミル粉碎である。

具体的に説明すると、ジェットミルによる粉碎は、例えば、約  $6\ \text{kg}/\text{cm}^2$  の圧縮空気を噴射して原料結晶をセラミック製衝突板に衝突させたり、または粒子同士を衝突させて粉碎し、微粉末を予め所定のクリアランスに設定したサイクロンにて分級・回収することにより実施できる。サンプルミルによる粉碎は、例えば、クリアランス  $1\ \text{mm}$ 、スクリーンパンチ  $1\ \text{mm}$ 、ハンマー回転数が約  $12000\ \text{rpm}$  の条件下で粉碎し、スクリーンを通過した微粉末を回収することにより実施することができる。また、例えば、直径  $10\ \text{mm}$  のステンレス製ボール 5 個を有する内容量  $100\ \text{ml}$  のステンレス製振動ボールミルの場合、振動数約  $1200\ \text{rpm}$  で約 30 分～2 時間処理して粉碎することができる。さらに、例えば、磁製ボール約 50 個を入れた内容量  $1000\ \text{ml}$  の磁製回転ボールミルによる場合は、回転数約  $120\ \text{rpm}$  で約 20～40 時間回転させて粉碎すればよい。

#### 【0011】

また、約  $1\ \mu\text{m}$  以下の粒子径を達成する湿式粉碎は、具体的には以下のように行なわれる。

シロスタゾールの湿式粉碎に用いられる懸濁溶媒としては水が用いられるが、アルコール類等の水と混和可能な有機溶媒を用いてもよい。また、粉碎媒体としては、アルミナ製、ジルコニア製、ガラス製、窒化珪素製のビーズを用い、その大きさは直径  $80\sim5000$  マイクロメートルであることが好ましい。

該湿式粉碎は、シロスタゾール 1 重量部を分散安定剤 0.01～10 重量部とともに、分散溶媒 2～50 重量部に加え、重質な粉碎媒体を用いて、攪拌媒体式粉碎機（アトライタ）により、所望の平均粒子径 1 マイクロメートル以下の超微

粒子が得られる。湿式粉碎に際して、分散安定剤を添加するとシロスタゾールの粉碎効果が上がり、平均粒子径 1 マイクロメートル以下にまで粉碎することが可能となり、また得られる超微粒子化シロスタゾールの消化管内での再分散性が改善され、本発明の医薬組成物を経口投与した場合、消化管、殊に消化管下部からの吸収が二層改善される。

【0012】

シロスタゾール微粉末の分散性を改善する方法としては、前述したように分散安定剤を添加する方法のほか、担体との混合粉碎、賦形剤等との練合、流動、攪拌流動、溶融等の造粒、分散液とした後の噴霧乾燥、凍結乾燥または担体との長時間の混合等が例示できる。

【0013】

本発明の製剤はさらに徐放性コーティング等により徐放性製剤とすることもできる。すなわち、シロスタゾール含有の細粒、顆粒、丸剤または錠剤に徐放性コーティング基剤をコーティングして徐放性製剤とする。

徐放性コーティング基剤としては、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸ポリマー等の腸溶性基剤、エチルセルロース、ワックス類等の不溶性基剤を例示できる。これらの基剤およびクエン酸トリエチル、モノグリセライド、ポリエチレングリコール等の可塑剤、タルク、酸化チタン等の通常配合される添加剤を適宜選択して用いることができる。

その他、高粘度水溶性高分子等を徐放化基剤としてハイドロゲル型マトリックスを調製するか、またはワックス等の不溶性基剤とのマトリックスを調製することにより徐放性製剤とすることもできるが、徐放化機構についてはこれらに限定されるものではない。好ましい徐放性製剤は、消化管下部においてもシロスタゾールの放出能を有する徐放性製剤である。好ましい徐放性製剤の態様を下記に例示する。

【0014】

徐放性製剤の好ましい態様として、本発明の消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤を、外層部よりも溶出性の速い

徐放性の核部分に含み、外層部分に徐放性のシロスタゾールを含む有核錠剤の形態からなる徐放性製剤とすることもできる。

さらに他の態様として、本発明の消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤を含む核顆粒を腸溶性基剤で被覆し、更にシロスタゾールを含む外層で圧縮した顆粒含有錠剤の徐放性製剤とすることもできる。

さらに他の態様として、本発明の消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤を含む徐放性の小錠剤を少なくとも2個以上含む、マルチプルユニット型の徐放性製剤とすることもできる。

#### 【0015】

より具体的には、有核錠剤はシロスタゾール微粉末、界面活性剤等の分散安定剤、少量の親水性ゲル形成重合体および崩壊剤等の通常用いられる製剤担体を用いて常法により打錠して得られる内核錠を、シロスタゾール、親水性ゲル形成重合体およびラクトース等の通常用いられる製剤担体からなる外層部打錠用顆粒で覆った徐放性製剤である。

消化管下部においてシロスタゾールの放出能を有する内核錠は、本発明の消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤、少量の親水性ゲル形成重合体および崩壊剤を含むのが、消化管下部における分散性および徐放性の点で好ましい。

有核錠剤は経口投与後、外層が親水性ゲルを形成し、シロスタゾールを徐放するとともに、内核錠の侵食を回避しながら消化管下部にまで内核錠を送達する。水分が少なく消化管運動の小さな消化管下部において、内核錠は親水性ゲルによりシロスタゾールを徐放しながら、前記の分散安定剤によりシロスタゾール微粉末を十分に分散し放出する。

#### 【0016】

親水性ゲル形成重合体としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ポリエチレンオキサイド等の親水性高分子、カラギーナン、グァーガム、アラビアゴム等の高分子多糖類が挙げられ、これらの一種または二種以上組み合わせ

て使用することができる。好ましくはヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレンオキサイドであり、特に好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

崩壊剤としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、カルボキシメチルスターチ等が挙げられ、好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウムであり、特に好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。

#### 【0017】

内核錠へのシロスタゾール配合量は有核錠全体のシロスタゾール量に対して10～90%、好ましくは20～80%、より好ましくは30～60%である。

内核錠への親水性ゲル形成重合体の配合量は内核錠のシロスタゾール量に対して1～50%、好ましくは2～45%、より好ましくは3～40%である。

場合により内核錠は通常用いられる腸溶性高分子、水溶性高分子等により被膜を施しても良い。

#### 【0018】

外層は内核錠の侵食を回避するために厚みが必要であり、厚みは片側1mm以上、好ましくは1.5mm以上、より好ましくは1.5～3mmである。

外層への親水性ゲル形成重合体の配合量は外層全体に対し5～80%、好ましくは10～70%、より好ましくは10～60%であり、親水性ゲル形成重合体として例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いる場合は、5～80%、好ましくは10～70%、より好ましくは15～65%である。

#### 【0019】

より具体的には、顆粒含有錠剤はシロスタゾール微粉末、界面活性剤等の分散安定剤および通常用いられる製剤担体からなる核顆粒を、腸溶性基剤および通常用いられる製剤担体にてコーティング顆粒とし、シロスタゾール、親水性ゲル形成重合体およびラクトース等の通常用いられる製剤担体からなる外層部で覆った徐放性製剤である。

消化管下部においてシロスタゾールの放出能を有するコーティング顆粒は、本

発明の消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤および主に大腸で溶解する賦形剤を含む核顆粒を、主に小腸で溶解する腸溶性基剤にてコーティングしたのが、消化管下部における分散性および徐放性の点で好ましい。

顆粒含有錠剤は経口投与後、外層が親水性ゲルを形成し、シロスタゾールを徐放するとともに、コーティング顆粒を放出しながら消化管を移動する。顆粒は消化管下部に送達され、pH値が上昇するとシロスタゾールを溶出し始める。水分が少なく消化管運動の小さな消化管下部において、核顆粒は前記の分散安定剤によりシロスタゾール微粉末を十分に分散し放出する。

#### 【0020】

大腸で溶解する賦形剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸コポリマー（例えば、オイドラギッドS）等が挙げられ、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸コポリマー（例えば、オイドラギットS）であり、特に好ましくはpH値が約7で溶解するヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートである。

腸溶性基剤としては通常の腸溶性基剤が挙げられ、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸コポリマー、メタアクリル酸コポリマーLであり、特に好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートである。

#### 【0021】

核顆粒へのシロスタゾール配合量は顆粒含有錠剤全体のシロスタゾール量に対して10～90%、好ましくは20～80%、より好ましくは30～60%である。

腸溶性基剤の配合量は核顆粒に対して10～200%、好ましくは20～100%、より好ましくは20～60%である。

外層部については、有核錠剤と同様な外層部打錠用顆粒を用いることができる。

顆粒含有錠剤は顆粒を含有するため衝撃による破損を受ける可能性があり、場合により顆粒含有錠剤は通常用いられるコーティング剤等により錠剤コーティングを施しても良い。

## 【0022】

より具体的には、マルチプルユニット型徐放剤はシロスタゾール微粉末、界面活性剤等の分散安定剤、親水性ゲル形成重合体および通常用いられる製剤担体からなる徐放性小錠剤を、2個以上含むことを特徴とする徐放性製剤である。

マルチプルユニット型徐放剤は経口投与後、カプセルより複数個の徐放性小錠剤が任意の溶出速度により放出される。各徐放性小錠剤は適度な時間差を持って親水性ゲルを形成し、シロスタゾールを徐放しながら消化管を消化管下部まで移動する。水分が少なく消化管運動の小さな消化管下部において、徐放性小錠剤は前記の分散安定剤によりシロスタゾール微粉末を十分に分散し放出する。

## 【0023】

親水性ゲル形成重合体は前記の親水性ゲル形成重合体が挙げられ、特に好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースである。親水性ゲル形成重合体の配合量は徐放性小錠剤全体に対しても10～90%、好ましくは20～80%、より好ましくは25～75%である。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いる場合は市販のものがいずれも用いられるが、粘度の高いものが好ましく、例えば、2%の水溶液として20℃における粘度が400cps以上、より好ましくは400～200,000cpsである。

徐放性小錠剤は、直径約2～7mm、好ましくは直径約4～6.5mmである。カプセルへの徐放性小錠剤の充填個数は通常2個以上、好ましくは2～20個、より好ましくは3～10個である。

尚、上記の徐放製剤の各態様は消化管下部においてもシロスタゾールの放出能を有する徐放性製剤を例示するものであるが、本発明を限定するものではない。

## 【0024】

本発明の製剤における有効成分のシロスタゾールの投与量は、患者の年齢、性別、体重、さらには症状によって変わり得るが、通常1日当り50～300mg

好ましくは 5 0 ~ 2 5 0 m g、さらに好ましくは、1 0 0 ~ 2 5 0 m g であり、  
本発明の製剤は 1 日 1 回投与で所望の効果を達成するように単位用量当り、上記  
範囲のシロスタゾール含量とするのが好ましい。

【 0 0 2 5 】

【実施例】

つぎに比較例、実施例、実験例を挙げて本発明の製剤および効果をさらに具体的に説明する。

比較例 1

平均粒子径約 2 0  $\mu$  m のシロスタゾール原末

【 0 0 2 6 】

比較例 2

平均粒子径約 2 0  $\mu$  m のシロスタゾール (C L Z) 原末 1 0 0 g とラウリル硫酸ナトリウム (S L S) 1 0 g を計り取り、ポリエチレン袋に入れて振り混ぜて混合する。

【 0 0 2 7 】

実施例 1

平均粒子径約 2 0  $\mu$  m のシロスタゾール (C L Z) 原末 1 0 0 g とラウリル硫酸ナトリウム (S L S) 1 0 g をポリエチレン袋で混合後、ジェットミル (パウレック社製 100AS) を用いて粉碎して平均粒子径約 3  $\mu$  m のシロスタゾール粉末製剤を得る。

【 0 0 2 8 】

実施例 2

平均粒子径約 3  $\mu$  m のシロスタゾール (C L Z) ジェットミル粉碎原末 3 0 0 g とマンニトール 1 3 2 g を混合後、流動層造粒機 (不二パウダル社製 NQ-160) に投入する。7.5% ラウリル硫酸ナトリウム (S L S) と 4.5% ヒドロキシプロピルセルロース (商品名: HPC-SL) を含む水溶液 4 0 0 g (S L S および HPC としてそれぞれ固形分 3 0 g および 1 8 g 相当) を噴霧して湿式造粒後、乾燥してシロスタゾール粉末製剤を得る。

【 0 0 2 9 】

## 実施例 3

実施例 2 で得た粉末に滑沢剤としてステアリン酸ナトリウム 1.25% を添加し、直径 8 mm の杵臼を装着した単発打錠機（菊水製作所 No.2B）を用い、1 錠重量が 162 mg となるように打錠してシロスタゾールとして 100 mg/錠を含有する錠剤を得る。

【0030】

## 実施例 4

ポリビニールアルコール（PVA）3.3 g、マンニトール 10 g およびラウリル硫酸ナトリウム（SLS）2 g を水 106 g に溶解し、平均粒子径約 3  $\mu$ m のシロスタゾール（CLZ）ジェットミル粉碎原末 20 g を分散した後、この液を噴霧乾燥してシロスタゾール粉末製剤を得る。

【0031】

## 実施例 5

平均粒子径約 3  $\mu$ m のシロスタゾール（CLZ）ジェットミル粉碎原末 30.0 g とマンニトール 16.2 g を混合後、流動層造粒機（不二パウダル社製 NQ-160）に投入する。4.5% ヒドロキシプロピルセルロース（商品名 HPC-SL）水溶液 400 g（HPC として固形分 8 g 相当）を噴霧して湿式造粒後、乾燥してシロスタゾール粉末製剤を得る。

【0032】

## 比較例 3

平均粒子径約 20  $\mu$ m のシロスタゾール 100 g にトウモロコシデンプン 30 g、結晶セルロース 25 g、カルボキシメチルセルロースカルシウム 12 g を混合し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1.5 g を含む水溶液を結合液として添加して練合造粒後、整粒したものを打錠用顆粒とし、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 1.5 g を添加混合し、直径 8 mm の杵臼を用い、1 錠重量が 170 mg となるように打錠してシロスタゾールとして 100 mg/錠を含有する錠剤を得る。

【0033】

## 実施例 6



平均粒子径約  $20\ \mu\text{m}$  のシロスタゾール  $200\ \text{g}$  およびポリビニルアルコール（クラレ製 203） $50\ \text{g}$  を水  $750\ \text{g}$  に分散、溶解し、 $0.3\ \text{mm}$  ジルコニア製ビーズ  $4000\ \text{g}$  とともに  $1.4\ \text{L}$  の容量をもつダイノミル（DYNOMILL；シンマルエンタープライゼス製）にて、 $2500\ \text{rpm}$  で1時間粉碎し、平均粒子径約  $270\ \text{nm}$  をもつシロスタゾールの粉碎懸濁液を得る。この粉碎懸濁液を適当に希釈して  $0.25\%$  シロスタゾール懸濁液とする。なお、シロスタゾールの平均粒子径は、電気泳動光散乱光度計（ELS-800；大塚電子株式会社製）を用い動的光散乱法により測定する。

【0034】

## 実施例 7

上記実施例 6 にて得られる粉碎懸濁液  $100\ \text{g}$  にポリソルベート 80 を  $5\ \text{g}$  および D-マンントニール  $25\ \text{g}$  を溶かし、さらに水  $75\ \text{g}$  を加え、ニロ（NIRO）製の噴霧乾燥機にて入り口温度  $200^\circ\text{C}$ 、出口温度  $110^\circ\text{C}$ 、アトマイザー回転数約  $25000\ \text{rpm}$ 、液速度  $20\ \text{g}/\text{min}$  にて噴霧乾燥して粉末を得る。この粉末  $240\ \text{mg}$ （シロスタゾールとして  $100\ \text{mg}$  相当量）をゼラチンカプセルに充填してシロスタゾールのカプセル剤を得る。

【0035】

## 比較例 4

平均粒子径約  $20\ \mu\text{m}$  のシロスタゾール原末を  $0.25\%$  ポリビニルアルコール溶液に懸濁して  $0.25\%$  シロスタゾール懸濁液を得る。

【0036】

## 実施例 8

平均粒子径約  $2\ \mu\text{m}$  のシロスタゾールジェットミル粉碎原末  $80\ \text{g}$ 、ヒドロキシプロピルメチルセルロース  $20\ \text{g}$ 、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：LH-31） $15\ \text{g}$  および分散安定剤としてラウリル硫酸ナトリウム  $15\ \text{g}$  を混合し、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-L） $2.75\ \text{g}$  を含む水溶液  $55\ \text{g}$  を結合液として添加して攪拌造粒後、乾燥・整粒し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム  $0.3\ \text{g}$  を添加混合し、直径  $7\ \text{mm}$  の杵臼を用い、1錠重量が  $133\ \text{mg}$  となるように打錠してシロスタゾールとして  $80\ \text{mg}$

g/錠を含有する内核錠を得る。

別に平均粒子径約  $2\mu\text{m}$  のシロスタゾール粉碎原末 120 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 80 g、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-H）27 g およびラクトース 270 g を混合し、精製水 150 g を添加しながら造粒した後、乾燥し、整粒し、ステアリン酸マグネシウム 3.0 g を添加混合する。この外層部打錠用顆粒 500 mg はシロスタゾール 120 mg を含有する。

内核錠および外層部打錠用顆粒 500 mg を、直径 11 mm の杵臼を用い、1 錠重量が 633 mg となるように打錠してシロスタゾールとして 200 mg/錠を含有する有核徐放錠を得る。

### 【0037】

#### 実施例 9

外層部打錠用顆粒にヒドロキシプロピルメチルセルロース 140 g およびラクトース 210 g を用いる以外は、実施例 8 と同様にして有核徐放錠を得る。

### 【0038】

#### 実施例 10

平均粒子径約  $2\mu\text{m}$  のシロスタゾール粉末 120 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 80 g、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：信越 AQOAT AS-LF）160 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 40 g および分散安定剤としてラウリル硫酸ナトリウム 40 g を、ニーダー（岡田精工社製 NSK-150）に投入して混合後、塩化ナトリウム 20 g、クエン酸 20 g およびポリソルベート 80 を 20 g 含む適量の水溶液を加えて練合物を得る。加水粉体を取り出し、0.8 mm 穴のドームダイを装着した押し出し造粒機（不二パウダル社製ドームグラン DG-01）により押し出し造粒後、球形整粒機（不二パウダル社製マルメライザー QJ-400）により球形整粒する。得られた顆粒を乾燥し、 $710 \sim 1000\mu\text{m}$  を取り出してコアリング用核顆粒とする。このコアリング用核顆粒 600 g を攪拌流動コアリング機（不二パウダル社製ニューマルメライザー NQ-160）を用い、7.0% ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（商品名：信越 AQOAT AS-HF）、3.5% タルク、2.8% クエン酸トリエチル、0.21% ラウリル硫酸ナトリウム

および0.21%クエン酸を含むコーティング液750gを噴霧し、乾燥してコーティング顆粒を得る。このコーティング顆粒277.9mgはシロスタゾール100mgを含有する。

別に平均粒子径約2 $\mu$ mのシロスタゾールジェットミル粉碎原末100g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース75g、ラクトース195gおよびマンニトール30gを混合後、精製水110gを添加しながら造粒、乾燥し、外層部打錠用顆粒を得る。この外層部打錠用顆粒400mgはシロスタゾール100mgを含有する。

コーティング顆粒277.9mg、外層部打錠用顆粒400mgおよびステアリン酸マグネシウム4mgを混合し、直径11mmの杵臼を用い打錠してシロスタゾールとして200mg/錠を含有する顆粒含有徐放錠を得る。

【0039】

#### 実施例 11

更に実施例10の錠剤に6%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、2%ポリエチレングリコール、1%タルクおよび1%酸化チタンを含むコーティング液を噴霧して、1錠重量が721.9mgのコーティング錠剤を得る。

【0040】

#### 実施例 12

コーティング液からクエン酸を除く以外は、実施例10と同様にして顆粒含有徐放錠を得る。更に実施例11と同様にしてコーティング錠剤を得る。

【0041】

#### 実施例 13

平均粒子径約2 $\mu$ mのシロスタゾールジェットミル粉碎原末800g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース1066gおよび分散安定剤としてラウリル硫酸ナトリウム60gを混合し、精製水1000gを添加しながら湿式造粒後、乾燥・整粒し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム18gを添加混合し、直径6.5mmの杵臼を用い、1錠重量が97.2mgとなるように打錠してシロスタゾールとして40mg/錠を含有する徐放性小錠剤を得る。

得られた徐放性小錠剤を1カプセル当たり5個となるようにカプセルに充填し

て、シロスタゾールとして 2 0 0 m g / カプセルを含有するマルチプルユニット型徐放性製剤を得る。

【 0 0 4 2 】

実施例 1 4

平均粒子径約 2 μ m のシロスタゾールジェットミル粉碎原末 8 0 . 0 g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 8 . 0 0 g、D-マンニトール 2 8 4 g および分散安定剤としてラウリル硫酸ナトリウム 6 0 g を混合し、精製水 9 0 0 g を添加しながら湿式造粒後、乾燥・整粒し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 1 6 g を添加混合し、直径 6 . 5 m m の杵臼を用い、1 錠重量が 9 8 . 0 m g となるように打錠してシロスタゾールとして 4 0 m g / 錠を含有する徐放性小錠剤を得る。

得られた徐放性小錠剤を 1 カプセル当たり 5 個となるようにカプセルに充填して、シロスタゾールとして 2 0 0 m g / カプセルを含有するマルチプルユニット型徐放性製剤を得る。

【 0 0 4 3 】

実施例 1 5

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 5 . 0 0 g および D-マンニトール 5 8 4 g を用い、ラウリル硫酸ナトリウムを添加しない以外は、実施例 1 4 と同様にし、1 錠重量が 9 5 . 0 m g、シロスタゾールとして 4 0 m g / 錠を含有する溶出速度の速い徐放性小錠剤を得る。

得られた溶出速度の速い徐放性小錠剤を 1 カプセル当たり 2 個および実施例 1 3 あるいは実施例 1 4 で得られた徐放性小錠剤を 1 カプセル当たり 3 個となるようにカプセルに充填して、シロスタゾールとして 2 0 0 m g / カプセルを含有するマルチプルユニット型徐放性製剤を得る。

【 0 0 4 4 】

実験 1

シロスタゾールの大腸吸収試験

実施例 1、2、4 および 5 および比較例 1 の製剤について、シロスタゾール (CLZ) として 1 0 0 m g / k g 量をメスラット (1 群 3 または 4 匹) の大腸

ープ内へ直接投与し、経時的に採血してシロスタゾール血中濃度を測定した。平均の血中シロスタゾール濃度を表 1 に、また、投与後の薬物動態パラメーターを表 2 に示す。

【0045】

【表 1】

表 1. ラット大腸への直接投与後の CLZ 血中濃度推移

	製剤試料	血中 CLZ 濃度 (ng/mL)					
		0	0.083	0.25	0.5	1.0	2.0*
実施例 1	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	0	169	313	567	843	1066
実施例 2	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	0	227	394	575	1054	1588
実施例 4	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	0	273	584	1003	1702	2243
実施例 5	CLZ 分散粉末	0	157	238	364	653	1030
比較例 1	CLZ 単独	0	15	26	51	100	170

\*投与後の時間(hr)

【0046】

【表 2】

表 2. ラット大腸への直接投与後の CLZ 薬物動態パラメーター

	製剤試料	AUC <sub>0-2hr</sub> (ng.hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
実施例 1	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	1464 (7.9)	1066 (6.3)	2.0
実施例 2	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	1910 (10.3)	1588 (9.3)	2.0
実施例 4	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	2930 (15.8)	2243 (13.2)	2.0
実施例 5	CLZ 分散粉末	1210 (6.5)	1030 (6.1)	2.0
比較例 1	CLZ 単独	186 (1.0)	170 (1.0)	2.0

注 1) "AUC<sub>0-2 hr</sub>" : 投与 2 時間以内のシロスタゾール吸収量を意味し、カッコ内は比較例 1 (CLZ 単独) の値を 1.0 とした場合の倍率を示す。

注 2) "Cmax" : シロスタゾール最高血中濃度を意味し、カッコ内は比較例 1 (CLZ 単独) の値を 1.0 とした場合の倍率を示す。

注 3) "Tmax" : シロスタゾール最高血中濃度到達時間を意味する。

#### 【0047】

上記表 1 および表 2 の結果から明らかなように、本発明のシロスタゾールとラウリル硫酸ナトリウム (SLS) とを粉碎混合した実施例 1、2、4 および 5 の微粉末製剤ではいずれのものも投与 2 時間で相当量の血中濃度が達成されるのに対し、SLS を配合しない比較例 1 および単に混合した比較例 2 では十分な血中濃度が得られなかった。

#### 【0048】

#### 実験 2

実施例 1、2 および 4 および比較例 1 の製剤について、シロスタゾールとして 100mg 量を量り取り、下記の溶出試験条件で溶出試験を行い、溶出速度の評価として試験開始 2 分後溶出率を比較した。

溶出試験条件：溶出試験液 0.3 % ラウリル硫酸ナトリウム水溶液 9 0 0 m L

パドル法 7 5 r p m

試料量 シロスタゾール 1 0 0 m g 相当量 / 容器

その結果を表 3 に示す。

【 0 0 4 9 】

【表 3】

表 3. シロスタゾール溶出試験結果

試料名	2 分後溶出率 (%)
実施例 1	9 6 . 6
実施例 2	9 2 . 5
実施例 4	8 3 . 1
比較例 1	2 2 . 7

【 0 0 5 0 】

実験 2 より明らかなように、比較例 1 のシロスタゾールの原末では、溶出試験中の分散性が悪く、溶出速度が遅い。これに対し、微粉碎後に界面活性剤を添加した本発明の実施例 1、2 および 4 の製剤では、その分散性が改善され、高い溶出率を示した。

【 0 0 5 1 】

実験 3

実施例 3 および比較例 3 の製剤について、各 1 錠（シロスタゾールとして 1 0 0 m g 量）を空腹下ビーグル犬（1 群 4 匹）に経口投与し、経時的に採血して血中シロスタゾール濃度を測定した。その結果の平均を表 4 に、薬物動態パラメーターの平均を表 5 に示す。

【 0 0 5 2 】

【表 4】

表 4. ビーグル犬空腹下経口投与後の CLZ 血中濃度推移

	血中 CLZ 濃度 (ng/mL)									
	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	10
実施例 3	0	87	89	204	1401	1297	923	373	147	32
比較例 3	0	0	5	174	264	198	179	94	48	15

【 0 0 5 3 】

【表 5】

表 5. ビーグル犬空腹下経口投与後の CLZ 薬物動態パラメーター

	AUC <sub>0-10hr</sub> (ng.hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
実施例 3	5360 (4.6)	1465 (4.9)	2.5
比較例 3	1160 (1.0)	297 (1.0)	2.25

注 1) "AUC<sub>0-10 hr</sub>" : 投与後 10 時間以内のシロスタゾール吸収量を意味し、カッコ内は比較例 3 の値を 1.0 とした場合の倍率を示す。

注 2) "Cmax" : シロスタゾール最高血中濃度を意味し、カッコ内は比較例 3 の値を 1.0 とした場合の倍率を示す。

注 3) "Tmax" : シロスタゾール最高血中濃度到達時間を意味する。

【 0 0 5 4 】

実験 3 より明らかなように、比較例 3 に比較して、実施例 3 の錠剤ではシロスタゾールの吸収量が増加した。

【 0 0 5 5 】

## 実験 4

実施例 6 で得られた希釈懸濁液 40 mL、実施例 7 で得られたカプセル 1 個または比較例 4 で得られた非粉碎シロスタゾール懸濁液 40 mL (いずれもシロスタゾールとして 100 mg 相当量) を絶食したビーグル犬 (1 群 4 匹) に経口投与し、投与後 10 時間まで経時的に前肢静脈から血液を採取し、血漿中のシロス



タゾール濃度を定量した。また、投与後の薬動学パラメーターを求めた。それらの結果を図 1 および表 6 に示す。

【 0 0 5 6 】

【表 6】

表 6：絶食下のビーグル犬に経口投与後の薬動学パラメーター

製剤試料	薬動学パラメーター		
	AUC (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
実施例 6 (湿式粉碎シロスタゾール懸濁液)	1 5 7 3 3	4 4 8 5	1. 0 0
実施例 7 (噴霧乾燥シロスタゾールカプセル)	4 7 6 3	1 9 6 7	1. 7 5
比較例 4 (シロスタゾール懸濁液)	6 5 5	2 2 3	1. 7 5

注 1) AUC：薬物血中濃度時間曲線下面積

注 2) Cmax：最高血中濃度

注 3) Tmax：最高血中濃度到達時間

【 0 0 5 7 】

実験 4 の結果から明らかなように、湿式粉碎シロスタゾール懸濁液では、シロスタゾール懸濁液に比べて速やかな血漿中薬物濃度の立ち上がりを示し、また吸収率も 2 0 倍以上に増大した。湿式粉碎シロスタゾールの噴霧乾燥粉末のカプセル投与でもシロスタゾール懸濁液に比べて約 7 倍増大した。

【 0 0 5 8 】

【発明の効果】

活性成分のシロスタゾールと分散安定剤とを乾式粉碎または湿式粉碎に付して得られるシロスタゾール微粉末製剤、またはシロスタゾール粉碎原末と分散安定剤を併用して得られるシロスタゾール微粉末製剤は、消化管下部からの吸収が著しく改善され、シロスタゾール徐放性製剤としても長期間に亘って吸収され、所

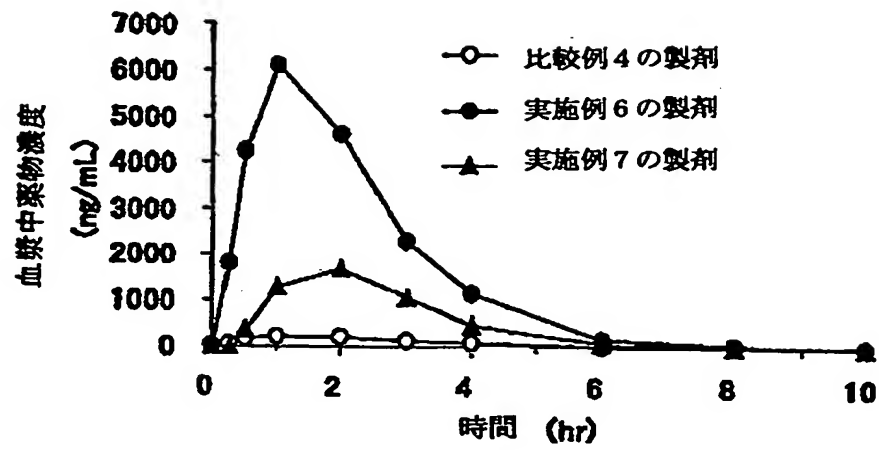
望の血中濃度を長期間持続し得る効果を有し、さらに徐放性製剤化することにより、従来のシロスタゾール製剤経口投与直後の短期吸収に伴う高血中濃度による好ましくない頭痛等の副作用が抑えられる特徴を有する。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は、実施例 6、実施例 7 および比較例 4 の製剤を絶食下のビーグル犬に経口投与した後の血漿中薬物濃度推移を示すグラフである。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗血栓剤、脳循環改善剤等として市販されているシロスタゾールの消化管下部からの吸収を改善したシロスタゾール製剤を提供する。

【解決手段】 シロスタゾール微粉末に分散安定剤を配合して分散性を高め、製剤化することを特徴とするシロスタゾール製剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000206956]

1. 変更年月日 1990年 8月27日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区神田司町2丁目9番地  
氏 名 大塚製薬株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**